

POURQUOI LES TRAITEMENTS DE RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE POUR CANCER DU SEIN NE COMPTENT-ILS PLUS AUTANT DE SÉANCES ?

P.A. COUCKE (1), N. JANSEN (2), J. COLLIGNON (3), L. JANVARY (4), A. RORIVE (3), J. VANDERICK (2), G. JERUSALEM (4)

RÉSUMÉ : La radiothérapie adjuvante postopératoire pour cancer du sein compte habituellement vingt-cinq séances de radiothérapie auxquelles on ajoute une surimpression centrée sur le lit tumoral. Dans le contexte d'une augmentation progressive et continue de la charge de travail et afin de réduire les contraintes humaines et techniques, une radiothérapie plus courte est aujourd'hui utilisée. Ces schémas hypo-fractionnés sont validés par des essais randomisés et publiés. Sur la base de ces publications, un nouvel arbre décisionnel a été établi qui permet d'obtenir des résultats équivalents en contrôle local tout en gardant un taux de complications comparable, voire même inférieur au schéma classique.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie adjuvante - Cancer du sein - Hypo-fractionnement

INTRODUCTION

La radiothérapie adjuvante postopératoire après chirurgie conservatrice ou mastectomie pour cancer du sein est appliquée depuis de nombreuses années. En cas de chirurgie conservatrice pour carcinome invasif du sein, on irradie l'intégralité de la glande mammaire et on effectue par la suite une surimpression sur l'ancien lit tumoral (communément appelé «boost»). Après mastectomie et en fonction de certains facteurs pronostiques, on irradiera la paroi thoracique. Les régions ganglionnaires axillaires et mammaire interne ne sont pas classiquement considérées comme volumes cibles. Par contre, la région infra- et sus-claviculaire sera irradiée en cas d'atteinte ganglionnaire axillaire.

Ce traitement de radiothérapie est étalé, en règle générale, sur cinq à six semaines. Les patientes bénéficient de cinq fractions par semaine. Plus récemment, de nouveaux schémas de fractionnement sont apparus. Ces schémas plus courts ont été validés par des essais randomisés. Ils ont pour but, d'une part, de sauvegarder l'effet bénéfique de l'irradiation sur le contrôle local et potentiellement la survie, et, d'autre part, de réduire la contrainte du nombre de déplacements pour le patient et d'optimiser, en période de pénurie, l'utilisation des ressour-

HYPOFRACTIONATED POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER

SUMMARY : Postoperative adjuvant radiotherapy for breast cancer is usually applied in twenty five fractions of 2 Gy on the whole breast followed by a boost dose on the initial tumour site. Facing a continuous rise of the workload in radiotherapy departments, investigators have tried to reduce the burden of such a treatment approach both for the patients and the departments as available resources are not unlimited. These hypo-fractionated treatment schedules have been tested and validated in randomized controlled trials. Based on this evidence a new treatment algorithm has been built up as it has been shown that those schedules do provide similar levels of local control with comparable or an even lower risk of toxicity.

KEYWORDS : Adjuvant radiotherapy - Breast cancer - Hypofractionation

ces humaines et techniques. Nous allons faire le point sur l'évidence en faveur de ces nouveaux fractionnements et éclairer aussi l'évolution probable de la radiothérapie adjuvante dans le cancer du sein.

POURQUOI DES SCHÉMAS PLUS COURTS ?

La radiothérapie postopératoire «standard» est issue d'une approche historique et purement empirique. L'évolution au cours des années d'application clinique de la radiothérapie vers ce qu'on appelle communément «le fractionnement standard en radiothérapie», est le fruit de l'observation clinique d'une efficacité anti-tumorale sans effets secondaires inacceptables au niveau des tissus sains pris dans le champ d'irradiation. Il faut bien admettre que beaucoup de schémas en radiothérapie considérés comme «standard» aujourd'hui, datent de l'ère avant l'introduction des essais randomisés et, donc, de l'«Evidence Based Medicine». Si ce schéma de traitement s'est universellement imposé, c'est parce que, simplement, on avait observé un index thérapeutique favorable.

Plus tard, des essais randomisés ont été conduits qui ont démontré de façon indubitable l'efficacité sur le contrôle local de ce traitement adjuvant de 50 Gy en 25 fractions, comparativement à l'abstention de radiothérapie après chirurgie. Ce type de traitement adjuvant réduit en effet approximativement par quatre le risque

(1) Professeur, Chef de Service, (2) Chef de clinique, (4) Chef de Clinique adjoint, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.
(3) Chef de Clinique, (4) Professeur, Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

de rechute locale et est généralement bien toléré. Les résultats esthétiques, essence même de cette approche conservatrice de la glande mammaire, sont considérés comme tout à fait acceptables, et par les patientes, et par les praticiens. Le «boost», dose supplémentaire appliquée à l'ancien lit tumoral, peut être donné par un faisceau d'électrons directs ou par curiethérapie interstitielle. Dans le premier cas de figure, le traitement par électrons est également fractionné (de 10 à 16 Gy en fractions de 2 Gy). En cas de curiethérapie interstitielle, celle-ci se donne souvent en une seule fraction et en haut débit de dose ou en débit de dose pulsé.

Dans le contexte d'une pénurie médicale annoncée, de moyens techniques limités, de l'augmentation du vieillissement de la population et, donc, de l'incidence des cancers, il est utile d'envisager de réduire les contraintes de ces traitements adjuvants, autant d'un point de vue individuel que sociétal. A cet effet, dans certains pays où les listes d'attente sont particulièrement importantes, des essais randomisés ont été conduits qui tendent tous vers une réduction du nombre de fractions.

Historiquement, certains centres, et plus particulièrement en France, ont réduit le nombre de fractions par semaine à quatre afin de sauvegarder le temps requis pour la maintenance et les contrôles de qualité indispensables pour le bon fonctionnement des accélérateurs. Toutefois, Kurtz et ses collaborateurs ont montré - dans une analyse rétrospective - qu'il fallait apparemment garder une dose hebdomadaire de 9 Gy pour observer un effet significatif sur le contrôle local (1).

QUELS SONT LES ESSAIS RANDOMISÉS QUI PERMETTENT D'ENVISAGER CES SCHÉMAS COURTS EN ROUTINE CLINIQUE ?

Récemment, les canadiens ont publié les résultats d'un essai randomisé où l'on a comparé un schéma d'hypo-fractionnement (HF) de 42,5 Gy en 16 fractions au schéma «standard» (2). Il faut souligner que la province du Québec avait déjà adopté depuis de nombreuses années un autre schéma HF et ceci de façon «nationale». Ce traitement HF québécois (45 Gy en 20 fractions), a été appliqué pour toutes les patientes, quels que soient l'âge, la morphologie de la patiente donc le volume du sein, le type de chirurgie (conservatrice *versus* radicale), et la nécessité ou non d'irradier les aires ganglionnaires infra- et sus-claviculaires. Cette approche HF s'était imposée aux yeux du gouvernement Québécois comme une des solutions à l'existence de listes

d'attente «hors normes». En effet, il n'était pas rare dans la belle province, de devoir attendre plusieurs mois avant qu'une patiente puisse être prise en charge dans un service de radiothérapie complètement noyé par la charge de travail. La réduction des traitements de quelques fractions, particulièrement dans le contexte du traitement adjuvant pour le cancer du sein, a un effet majeur sur la disponibilité des accélérateurs, car le collectif des patientes sur lequel on peut effectuer cette démarche est très important.

L'essai randomisé de l'OCOG (Ontario Clinical Oncology Group) venait donc à point nommé. Whelan et co-auteurs démontrent sur un collectif de patientes traitées radicalement par chirurgie conservatrice (tranches de section saines donc R0), et n'ayant pas d'atteintes ganglionnaires (pN0), qu'un schéma court de 16 fractions de 266 c Gy pour une dose totale de 42,56 Gy est aussi efficace que 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy (2, 3). Même si l'essai a pour but de démontrer une équivalence en contrôle local (survie sans rechute locale à 5 ans respectivement de 97,2% et 96,8%), les résultats ont aussi été analysés d'un point de vue de survie globale et survie sans maladie, sans qu'une différence ait été mise en évidence. Pour un suivi médian de 69 mois, un résultat cosmétique taxé de bon à excellent se retrouve respectivement dans 76,8% et 77,0% des cas à 3 ans et dans 76,8% et 77,4% à 5 ans. Les auteurs concluent que le schéma hypo-fractionné représente une alternative raisonnable, plus pratique que le schéma de fractionnement standard et plus respectueuse aussi des ressources disponibles. Il faut souligner toutefois que, dans l'étude, les patientes étaient éligibles uniquement si la distance entre le faisceau tangentiel interne et tangentiel externe était inférieure à 25 centimètres. On a donc exclu *de facto* les patientes avec des seins volumineux. La raison de cette exclusion est la difficulté d'obtenir une dose homogène dans ces seins volumineux. Les autres facteurs d'exclusion étaient l'absence d'un curage axillaire, la présence de carcinome infiltrant ou intra-canalair à la tranche de section ancrée, une lésion tumorale de plus de 5 centimètres, un stade cT4, la présence d'une maladie multicentrique, et une atteinte bilatérale. Relevons, par ailleurs, que dans cet essai, le «boost», préconisé dans les centres européens en raison des résultats positifs de l'essai EORTC et de l'essai de Lyon, n'a pas été appliqué (4, 5). Cette étude canadienne a été réactualisée à la conférence de San Antonio en 2007, avec un suivi médian de 12 ans, et les conclusions sont identiques. Il n'y a donc aucune différence entre le schéma HF et le schéma standard.

Pendant cette même période, les résultats de deux autres essais anglais ont été publiés. Ceci n'est pas étonnant puisque, de notoriété publique, dans ce pays, on est aussi confronté à une pénurie au niveau des plateaux techniques. L'équipe de Yarnold de l'«Institute of Cancer Research» a donc publié une comparaison randomisée entre le schéma «long» (50 Gy en 25 fractions) et plusieurs schémas HF respectivement de 42,9 ou de 39 Gy en 13 fractions (doses par fraction allant donc de 2 Gy, 3 Gy à 3,3 Gy) (6). Les schémas étaient à dessein tous étalés sur 5 semaines. Contrairement à l'essai canadien, la surimpression était autorisée et laissée à l'appréciation des équipes (14 Gy par électron en 7 fractions). Après un suivi minimum de cinq ans, on observa moins de changements cosmétiques chez les patientes traitées par les schémas HF. Les auteurs mentionnent que, pour une minorité de patientes, on peut observer une panniculite pseudo-sclérodermique qui persiste quelques mois et se résorbe spontanément. Il est important aussi de noter que, sur les 1.410 patientes incorporées dans l'essai, dont 290 ont bénéficié d'un traitement de radiothérapie hypo-fractionné sur un volume ganglionnaire (axillaire et /ou sus-claviculaire), qui contient donc le plexus brachial, aucune plexopathie radique n'a été observée. Les résultats de cet essai ont servi comme base pour l'essai START (UK Standardization of Breast Radiotherapy Trial) (7, 8).

Il y eut, en réalité, deux essais START. Dans l'essai START A, 2.236 patientes ont été randomisées entre 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, *versus* deux schémas d'HF, en l'occurrence 41,6 Gy en 13 fractions de 3,2 Gy et 39 Gy en 13 fractions de 3 Gy (8). Le but de l'essai était de démontrer une équivalence en contrôle local tout en s'intéressant secondairement aux effets secondaires tardifs et à la qualité de vie. Cette étude ne fait que confirmer l'essai pilote conduit par Yarnold et al. Pour les auteurs de START A, une dose totale inférieure à 50 Gy considérée comme «standard» et appliquée de façon hypo-fractionnée, donne un contrôle local similaire. Par ailleurs, le taux de complications au niveau des tissus sains est comparable, voire même inférieur à celui observé après 50 Gy en 25 fractions et ceci après un suivi médian de 5 ans.

Dans l'essai START B, 2.215 patientes ont été randomisées entre 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy en cinq semaines, et 40 Gy en 15 fractions de 2,67 Gy en trois semaines (traitement HF et accéléré = HFA) (7). Une surimpression de 10 Gy en 5 fractions était autorisée pour autant que le centre ait annoncé d'emblée qu'il le ferait pour toutes les patientes. La radiothérapie gan-

glionnaire a été appliquée chez 153 patientes et ceci de façon équilibrée dans les deux groupes. Dans cet essai, on observe la possibilité que le contrôle local soit meilleur avec le schéma HFA comparativement au schéma «standard». Le taux de rechute locale à 5 ans est de 2,2% *versus* 3,3% respectivement, mais avec des intervalles de confiance de 1,3% - 3,1% *versus* 2,2% - 4,5%. Le risque relatif de rechute locale est de 0,73 en faveur du HFA (intervalle de confiance de 0,48 - 1,29). A nouveau, les données photographiques et l'évaluation de l'aspect cosmétique par la patiente indiquent un taux de complications à long terme inférieur pour le schéma HFA, la différence n'étant pas statistiquement significative ($p=0,06$, risque relatif 0,83). Il est, par ailleurs, étonnant et intrigant, de noter que le risque relatif pour les métastases à distance est de 0,69 en faveur du HFA (intervalle de confiance 0,53-0,91). L'auteur considère que cette observation est simplement liée au hasard. On pourrait aussi évoquer un certain nombre d'hypothèses afin d'expliquer cette différence mais ces hypothèses méritent d'être vérifiées. On a pu démontrer expérimentalement que l'effet pro-métastatique et pro-invasif induit par les radiations ionisantes est différent entre doses par fractions standards (2 Gy) et doses utilisées en hypo-fractionnement. On peut aussi évoquer l'hypothèse d'une réduction de «repopulation» par l'accélération du traitement encore que, en adjuvant, ceci semble difficile à envisager. La conclusion de START B est claire : le schéma hypo-fractionné et accéléré est donc largement équivalent au fractionnement «standard» et pourrait même être meilleur.

De nouveaux essais cliniques ont été lancés qui testent la possibilité de réduire encore plus le nombre de fractions. Un suivi suffisant est un pré-requis pour une applicabilité clinique à plus large échelle (9). La proposition d'appliquer 30 Gy en 5 fractions étalées sur 15 jours pourrait totalement changer la séquence de la prise en charge dans le cancer du sein et on pourrait envisager de traiter, d'abord par radiothérapie adjuvante et, par la suite, faire suivre par une chimiothérapie. Préalablement, il faut démontrer – vis-à-vis du traitement «standard» – l'absence de majoration de la toxicité, autant à court qu'à long terme, et la persistance d'un effet bénéfique sur le contrôle local. N'oublions pas que, pour 4 récurrences locales évitées, on permet à une patiente de survivre à son cancer du sein.

QUELLE EST L'ATTITUDE QUE NOUS AVONS ADOPTÉE DANS LE SERVICE UNIVERSITAIRE ET MULTI-SITE DE RADIOTHÉRAPIE ?

Compte tenu des essais randomisés canadiens et anglais, et à la suite de l'expérience clinique acquise par les radio-oncologues québécois depuis de nombreuses années, nous avons adopté une attitude pragmatique pour le traitement adjuvant du cancer du sein. Pour les patientes chez qui l'irradiation ganglionnaire est requise (pN+), nous appliquons un schéma de 45 Gy en 20 fractions avec une surimpression en cas de chirurgie conservatrice de 10 Gy en 5 fractions ou une curiethérapie interstitielle en haut débit de dose de 7,77 Gy (équivalant à 6,6 Gy sur l'isodose de base, ce qui représente l'isodose 85%). Ce schéma est appliqué quel que soit l'âge. Même si, dans les essais START, les schémas HF et HFA ne semblent pas augmenter le risque de complications tardives, nous estimons qu'un suivi de 5 ans est peut-être insuffisant pour admettre définitivement l'innocuité de tels schémas, en particulier au niveau cardiaque et au niveau du plexus brachial. Pour cette raison, notre hypo-fractionnement de base est assez conservateur puisque nous appliquons 45 Gy en 20 fractions sur 4 semaines consécutives (schéma de routine utilisé dans tous les centres de la province du Québec).

En cas de chirurgie conservatrice et quand il n'y a pas lieu d'envisager d'irradier les aires ganglionnaires, un schéma hypo-fractionné utilisé dans l'essai de l'OCOG est employé pour les patientes âgées de 60 à 70 ans. Pour les patientes de 70 ans et plus, nous nous autorisons à appliquer 41,6 Gy en 13 fractions sur 3 semaines. Nous utilisons 5 séances par semaine, confortés dans cette attitude par les résultats rassurants en toxicité de START B et par l'observation intéressante d'un éventuel effet positif sur la survie sans rechute et la survie globale.

Comme, dans les essais START A et START B, la surimpression était autorisée, nous effectuons actuellement une surimpression ou par électrons (10 Gy en 5 fractions) ou par curiethérapie interstitielle (une seule séance de 6,6 Gy sur l'isodose de base).

Les traitements de radiothérapie adjuvante sont initiés 3 à 4 semaines après l'issue de la chimiothérapie adjuvante. Nous insistons auprès de nos confrères oncologues de bien nous adresser les patientes largement avant la fin de la chimiothérapie afin de planifier au mieux le début du traitement actinique. Si les patientes sont mises sous traitement anti-oestrogénique, nous sommes conscients de l'importance d'initier au plus

vite ce traitement systémique, mais également conscients de la possibilité d'une synergie de ces traitements et de la radiothérapie sur l'apparition d'éventuels effets secondaires. Comme les données de la littérature ne sont pas univoques à ce sujet, nous laissons le choix aux praticiens en charge de ce traitement systémique.

CONCLUSION

Le fractionnement est historiquement issu d'une approche empirique visant à obtenir un index thérapeutique le plus élevé possible. Les contraintes économiques et sociétales sont devenues telles que nous devons optimiser au maximum le flux des patients dans les services de radio-oncologie. L'approche «standard» de 50 Gy en 25 fractions porte préjudice à l'utilisation optimale des ressources limitées et il est donc logique et éthique de remplacer cette approche par des schémas plus courts. Ces schémas ont été testés par rapport au fractionnement standard et se sont avérés aussi efficaces et aussi peu toxiques. Ils apportent indéniablement un plus en termes de qualité de vie pour la patiente puisque le nombre de déplacements peut ainsi être réduit. La question est actuellement ouverte pour des schémas ultra-courts qui permettraient un changement de paradigme radical dans la prise en charge adjuvante des cancers mammaires. En effet, on pourrait envisager d'appliquer un schéma très court avant l'initiation de la chimiothérapie adjuvante, mais ce type d'approche mérite d'être préalablement validé par un essai randomisé, essai en cours dans le cadre de START.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al.— important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast-conserving treatment? *Radiother Oncol*, 1991, **20**, 84-90.
2. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al.— Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 1143-1150.
3. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J.— Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2008, **18**, 257-264.
4. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al.— The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 «boost versus no boost» trial. *Cancer Radiother*, 2008, **12**, 565-570.
5. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.— Role of a 10- Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 963-968.

6. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al.— Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer : long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol*, 2005, **75**, 9-17.
7. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al.— The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2008, **371**, 1098-1107.
8. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al.— The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2008, **9**, 331-341.
9. Martin S, Mannino M, Rostom A, et al.— Acute toxicity and 2-year adverse effects of 30 Gy in five fractions over 15 days to whole breast after local excision of early breast cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol*, 2008, **20**, 502-505.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU de
Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be